

CH 688 504 A5

14



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-Liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1976

① CH 688 504 A5

⑦ Int. Cl.⁸ A 61 K 031/018
A 61 K 031/22
A 61 K 031/236

12

ID

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪ Gesuchnummer: 00282/95

⑫ Anmeldungsdatum: 28.03.1997

⑬ Patent erteilt: 31.10.1997

⑭ Patentschrift veröffentlicht: 31.10.1997

⑮ Inhaber:
Marigen S.A., Neckbergstr. 40, c/o Dr. Eugster,
4125 Riehen (CH)

⑯ Erfinder:
Eugster, Carl, Dr., Riehen (CH)
Haldemann, Walter, Dr., Binningen (CH)

⑰ Ultramikroemulsionen aus spontan dispergierbaren Konzentraten mit antitumoral wirksamem Taxol und mit Taxol-analogen Verbindungen.

⑱ Spontan dispergierbare Konzentrate mit antitumoral wirksamem Taxol und mit Taxol-analogen Verbindungen, ihre Zusammensetzung und Überführung in wässrige Ultramikroemulsionen, sowie ihre Verwendung als Mittel zur Herstellung eines pharmazeutischen Kombinationspräparates mit erhöhter und gut verträglicher Wirksamkeit gegen Tumore, Psoriasis und Ekzeme werden beschrieben.



CH 688 504 A5

02-Mar-98 08:31P

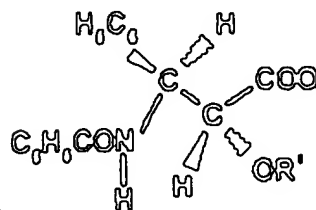
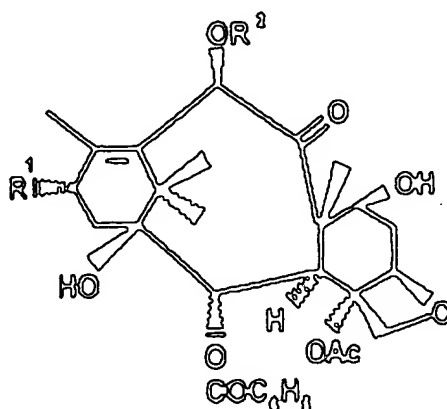
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft spezielle dispergierte Konzentrate mit einem halbsolaren Tensid und anderen chemischen Halbsolaren, Tensid-entlegten Verbindungen, ihre Zusammensetzung und Überführung in verdünnte Ultramicroemulsionen, sowie ihre Verwendung als Mittel zur Herstellung einer pharmazeutischen Konzentrationserfindung mit erhöhter und gut verträglicher Wirksamkeit gegen Tumore, Psoriasis und Ekzeme.

Ausgewählte, in Wasser chemischer halbsolaren Tensid-Verbindungen haben eine sehr starke Wirkung gegen Tumore, Ekzeme und Schuppenflechte, wobei wenn es in speziellen dispergierten MAFEGENOL-Konzentraten eingearbeitet und dann mit destilliertem Wasser, 95-iger Glucoselösung oder physiologischer Kochsalzlösung (Ringarbeitsung) verdünnt werden sind, wobei sich thermodynamisch stabile Ultramicroemulsionen mit globulären Molekülen ausbilden, welche einen hydrodynamischen Radius von 2,2 bis 3,0 nm aufweisen.

Beschreibung der Erfindung

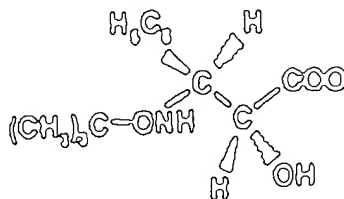
Das für die Formulierung von emulsionsfähigen Konzentraten ausgewählte Tensid (Procedural) und die Tensid-entlegten Verbindungen haben die Formeln (I) bis (XVIII):



(II) : R¹ =

mit R¹ = H; R² = Ac

TAXOL = PACUTAXEL, Rohmaterialien (Pacifer aus Kinneloren Yew) von DASUR INDIA Ltd., Kanchi Bhawan, Block 40, Connaught Place, New Delhi und 22, Sch IV, Schindler/Ghoshal (U. P) India, Bangalore.

(II) : R¹ =

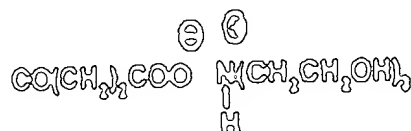
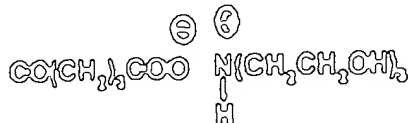
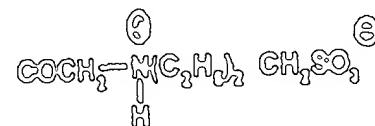
TAXOTÈRE

, R² = H(III) : R¹ = OH ; R² = H

10-DEACETYLBACCATIN-III (DAB)

(IV) : R¹ = OH ; R² = Ac

BACCATIN-III und DAB-Formuläre (besteht aus Händchen Yew) von DABUR INDIA Ltd., Mumbai
 Erhalten, Biotek deo, Copyright Plus, New Delhi und 22, Sio IV, Schiedsgericht (U. P.) India
 bezeugen.

(V) : R² = Ac, R¹ wie in (I) mit R³ =(VI) : R² = Ac, R¹ wie in (I) mit R³ =(VII) : R² = Ac, R¹ wie in (I) mit R³ =(VIII) : R² = Ac, R¹ wie in (I) mit R³ =(IX) : R² = Ac, R¹ wie in (I) mit R³ =

(X) : $R^2 = Ac$, R^1 wlo in (I) mlt $R^1 = COCH_2CH_2COOH$

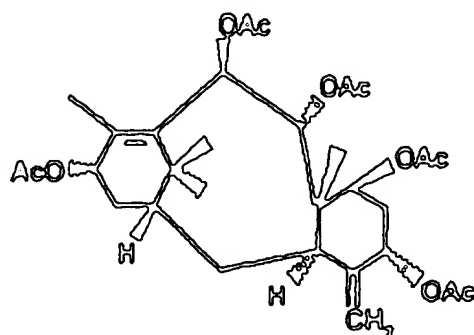
(XI) : $R^2 = Ac$, R^1 wlo in (I) mlt $R^1 = COCH_2SCH_2COOH$

(XII) : $R^2 = Ac$, R^1 wlo in (I) mlt $R^1 = COCH_2SO_2CH_2COCH_3$

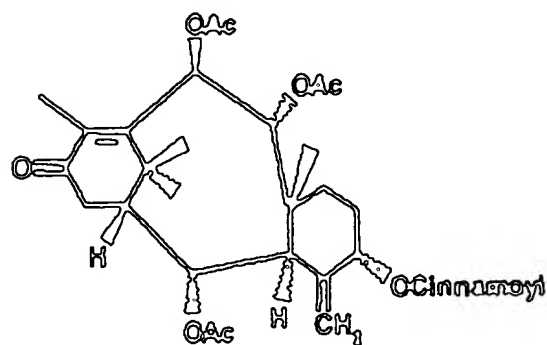
(XIII) : $R^2 = Ac$, R^1 wlo in (I) mlt $R^1 = COOCH_2CH_2SO_2C_6H_5$

(XIV) : $R^2 = Ac$, R^1 wlo in (I) mlt $R^1 = COOCH_2CH_2SO_2$ -p-nitrophenyl

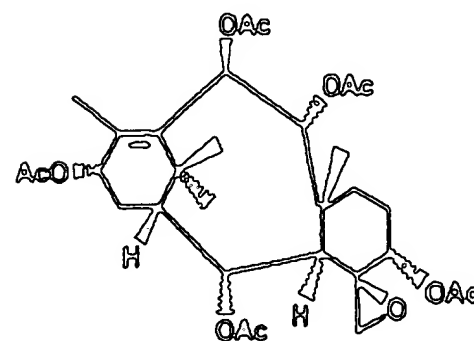
(XV) : $R^2 = Ac$, R^1 wlo in (I) mlt $R^1 = COOCH_2CH_2SO_2$ -p-aminophenyl



(XVI) :



(XVII) :



(XVIII) :

Wenn Beispiele von Transaktionen Vorstehungen sind und in folgenden Punkten übereinstimmen:

60-450700-231 A1 (Priority) 02-03-1962; U.S. 979,631, Bickelmann & Co. (Co.) WO 440700 (Priority)

EP 0869 281 AY (P) French U.S.A. Patent S.A.
W 03.10.1982 PCT/FR 83-000281, France-Patent Revue S.A.

EX 03.10.1992 PCT/FR 93/00523 Rhon-Pauline Remy SA
WD 04/07/93 (Priority 03.10.1992: French Rhon-Pauline Remy SA

WO 0407050 (Priority 03.10.1992: Frontier Research Programme for the preparation of Baccatin-D-Analogues)

WO 0417031, Filed 3-1-50
(Priority U.S. 0410,722, 20-01-50)

U.S. 02/03/1992 22:02:53

U.S. 02/03-715, 20.07.2001

U.S. 02/03/79, 22.07.50
WO 0417050, Florida State University. C7-Terminol Derivatives

U.S. 02/010,721, 22.01.83

U.S. 02-034,532 22 02 19

U.S. 02/083,160, 20.07.93

U.S. 02-023,160, 20.07.89
WO 89/18162, Bryn Mawr College, Synthesis of Total, Analogues and Intermediates

U.S. 03-015,023, 03-02-93

Totale sowie die Total-entlegenen Verbindungen der Formeln (I) bis (XVIII) sind nahezu ausschließlich aus hoch aggregierten Verbindungen. Durch die Mischung dieser Verbindungen aber durch die Membranbarriere der Tumorzellen eindringen und im Innern der Zelle wirksam werden können, sind von anderen Verbindungen vor allem in größerer Weise im folgenden Material aufgeführt worden.

Es hat sich herausgestellt, dass die endomorphe Wirkung der Verbindungen (I) bis (XVII) durch das Vorhandensein einer unimolekularen, also spontan abgegangenen Katalyse bedingt wird.

und, im Wege der Bildung von Normen und Standards, die die Qualität und die Sicherheit der Produkte und Dienstleistungen gewährleisten und die Einhaltung dieser Normen und Standards durch die Lieferanten und Dienstleister sicherstellen.

basierend aufgewählten Codenoten oder Leistungswerten. Einzelne und Gruppenarbeiten werden gewertet, die, wenn es sich um Schulbuchaufgaben handelt, in der Regel auf dem Niveau der Aufgabenstellung und des zu erzielenden Punktwertes liegen. Die Bewertung erfolgt nach dem Grad der Vollständigkeit und der Qualität der Lösung. Bei der Bewertung von Gruppenarbeiten wird die Leistung der einzelnen Mitglieder der Gruppe berücksichtigt.

Wollt zu erörtern. Als gegenständlicher Beobachtung in der Tat, dass die gewöhnlichen Taten und Gedanken der Menschen sich nicht durch die Annahme erklären, dass die gewöhnlichen Taten gewöhnliche Angelegenheiten, dass Menschen gewöhnliche Angelegenheiten in der gewöhnlichen Pflanz organisieren, dass Menschen gewöhnliche Angelegenheiten in der gewöhnlichen Pflanz organisieren.

Das Gaselektronen-Gasmodell ist in der Gasphysik eine wichtige Grundlage. Es beschreibt ein Gas als ein Ensemble von Teilchen, die sich frei bewegen und aufeinander stoßen. Die Teilchen sind als kleine Kugeln mit einem bestimmten Volumen und einer Masse dargestellt. Die Teilchen bewegen sich in alle Richtungen und stoßen miteinander und mit den Wänden des Behälters. Die Teilchenbewegung ist durch die Maxwell-Boltzmann-Verteilung beschrieben, die die Geschwindigkeitsverteilung der Teilchen in einem Gas angibt. Die Teilchen stoßen miteinander und mit den Wänden des Behälters, was zu einem Druck führt. Der Druck ist die Kraft, die die Teilchen auf die Wände ausüben, dividiert durch die Fläche der Wände. Die Teilchenbewegung ist auch durch die Temperatur bestimmt, die die durchschnittliche kinetische Energie der Teilchen angibt. Die Teilchenbewegung ist durch die Teilchenmasse und die Teilchenschnelligkeit bestimmt. Die Teilchenbewegung ist durch die Teilchenmasse und die Teilchenschnelligkeit bestimmt. Die Teilchenbewegung ist durch die Teilchenmasse und die Teilchenschnelligkeit bestimmt.

von 2.2 bis 9.0 nm. Messungen nach OLS - Quantitative Analyse der
Lagerungs- und Verteilungszustände von E.T.H., Zürich, Institut für Polymer (Prof. Dr. Peter Lütj)

Die Tannide und Hydrogerone (Cetonide) liegen zwischen der kuetonen, aldehydigen Phase und der in-
 Die Tannide und Hydrogerone (Cetonide) liegen zwischen der kuetonen, aldehydigen Phase und der in-
 Die Tannide und Hydrogerone (Cetonide) liegen zwischen der kuetonen, aldehydigen Phase und der in-

naren, diesen Prozess des Mikrosinkulans (entlang des inneren Randes) durch
geht in beiden Fällen Lösungsvorgänge, eine Grenzschicht entsteht, wodurch die Mischung einer be-
trags und der Entfernung von Wasser in die innere Phase unterstützt, in der Lösung, inneren

den Phasen und dem Eindringen von Wasser in die Metall-Matrix. In der ersten Phase lagern sich die Metalle der Tauch-Vergütungen in Form von Oxiden auf der Oberfläche ab. In der zweiten Phase lagern sich die Metalle der Tauch-Vergütungen in Form von Oxiden auf der Oberfläche ab.

Form vor. Die Mischeln der Tugendhaften unteren Preis, und werden
son Urtümlichkeiten sind an ihrer Oberfläche, d.h. ihrer Grenzfläche, mit einem Tendenzmoment ge-
schrieben und in ihnen leicht durch ein Zielmoment in das andere zu überführen.

schützt, was die Inland- und Exporte durch die Zölle zu Gunsten der Inland-Produktion ausgleichen. Die Exporten durch die Finanzmandate von Tunesien trägt durch die Zölle aufgrund der hohen Zölle auf Importen.

Die Rechnung, die ein kontrollierter Diffusionsvorgang auszeichnet, ist die, dass die Konzentrationen von A und B in der Phase mit der niedrigeren Konzentration von A gleich sind.

Die Diffusion verläuft solange entlang dem Konzentrationsgefälle, bis es abgeklungen ist. Zwischen der Diffusionsgeschwindigkeit und dem Konzentrationsgefälle wird die Konstante D an Wasserstoffmolekülen bestimmt. Diese Konstante ist abhängig von der Temperatur und der Viskosität des Mediums.

trazodoluron Zato und dem Nutzen der anderen, wiederum wie
 bei, um Wirkstoffsystem (multiple drug system) ausgehen, wobei auch verschiedene Abgabeformen
 aufzuweisen können. Dennoch dürfen von ihnen nicht alle als gleichwertig angesehen werden.

haben keinen Bezug auf die soziale Struktur der Bevölkerung. Die Disziplinierung wird als ein zentraler Faktor der Disziplinierung in der Politik eines Landes gesehen. Dies wird als

Flächen G_{Ges} für Druckvorgänge in Richtung von \vec{F} bestimmt
 in das Wirtensystem durch die Momente der Torsion bestimmt

1. vom Konzentrationsunterschied Δc in den beiden Kompartimenten
2. vom Temperaturunterschied ΔT in den beiden Kompartimenten
3. von der Viskosität der flüssigen Lösung (Emulsion)
4. von der Temperatur.

Wie aus der nachstehenden Tabelle ersichtlich ist, hat das globuläre Myosin mit einem hydrophoben Radius von einem Coordinator ein Volumen von $4,169 \text{ cm}^3$ und eine Phasenzersetzungs von $12,594 \text{ cm}^3$.

Dampfgewässer weisen 10^{18} Mizellen mit einem hydrodynamischen Radius von nur 10^{-4} cm (10 nm), welche zusammen das gleiche Volumen von $4,187 \text{ cm}^3$ ausmachen, haben das Gesamt-Flächenverhältnis von $1238,4 \text{ m}^2$ auf.

MIZELLEN: VERHÄLTNISS VOLUMEN ZU GESAMTOBERFLÄCHE

	ZAHLE der MIZELLEN	Hydrodynamischer RADIUS der Mizellen	VOLUMEN der Mizellen	GESAMTOBER- FLÄCHE der Mizellen
9	1	1 cm	4,187 cm ³	12,566 cm ²
	10 ³	0,1 cm = 1 mm	4,187 cm ³	125,66 cm ²
	10 ⁴	0,01 cm	4,187 cm ³	1 256,6 cm ²
10	10 ⁵	0,001 cm	4,187 cm ³	12 566 cm ²
	10 ⁶	0,0001 cm = 1 µm = 1000 nm	4,187 cm ³	125 660 cm ²
	10 ⁷	0,00001 cm = 100 nm	4,187 cm ³	1 256 400 cm ²
15	10 ⁸	10 ⁻⁵ cm = 10 nm	4,187 cm ³	1 256,4 cm ²
	10 ⁹	10 ⁻⁶ nm = 1 nm	4,187 cm ³	12 564 cm ²
	Kugelvolumen = $\frac{4}{3} \pi r^3$			
	Kugeloberfläche = $4 \pi r^2$			

20 Führt Durch die grosse Phasenschnittfläche, welche die Mizellen mit einem hydrodynamischen Radius von 2,2 bis 3 nm in Ultramembranulonen ausbilden, wird zusätzlich zu deren grossen Diffusionsvermögen die rheologische Viskosität (= Zähigkeit) und damit die gesamte Abgabe, d.h. die Bioverfügbarkeit und Bioaktivität der Wirkstoffe, welche in der inneren Phase der Mizellen in wässriger oder öliger oder emulgierter Form vorliegen, ebenfalls stark verbessert. Dies kann eine beträchtliche Erleichterung der limitierten Dosierung erlauben und damit unerwünschte Nebenwirkungen vermeiden oder wenigstens verringern helfen.

Die «Pflanzungsstelle» eines spontan dispergierbaren, stabilen MAREKOL-Konzentrates nimmt in wesentlicher Funktion mit der kleiner werdenden Teilchengrösse der Mizellen zu. Entscheidend sind die richtige Ausbildung der inneren Phase des Konzentrates, der ausgeprägten Verteilung zum Gesamtverhältnis und die Auswahl der je dazu passenden Tenside.

Die emulgierungsgemässen spontan dispergierbaren Konzentrate vorzuziehen in sich zu wasserlösliche Bestandteile:

0,5 bis 5 Gew.-% von Tensid oder einer Tensid-mischigen Verbindung der Formeln (I) bis (IV), bzw. Kombinationen solcher Wirkstoffe, sowie

5 bis 25 Gew.-% eines als Hydrogel, bzw. Geleutiger einwirkenden, pharmazeutischem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisches,

5 bis 20 Gew.-% eines pharmazeutischen Tensides oder Tensidgemisches.

Sie können überdies enthalten:

40 0 bis 10 Gew.-% eines Vitamins oder Provitamins,

0 bis 10 Gew.-% eines Stabilisators, Reduktionsmittel oder Phosphorsäureester (= Phosphaten oder Disphosphaten).

Die emulgierungsgemässen emulsiblen Öl-in-Wasser Ultramembranulonen enthalten:

0,01 bis 5 Gew.-% eines spontan dispergierbaren Konzentrates wie oben beschrieben,

45 85 bis 99,99 Gew.-% destilliertes Wasser, 5%-ige Emulsifizierung oder physikalische Nachbehandlung (Rührgemisch),

0 bis 10 Gew.-% pharmazeutische Träger oder Zusatzstoffe wie oder H₂O.

Die emulgierungsgemässen emulsiblen Tenside oder Tensidgemische können unpolare, ionische, amphoter oder nicht-ionogen sein. Bevorzugt sind die unpolare oder nicht-ionogen und haben ein HLB-Verhältnis (d.h. eine «hydrophil-lipophile Balance») zwischen 2 und 16; vorgezogen liegt es für Gemische zwischen 2 bis 6 einwirkend und 10 bis 15 einwirkend. HLB-Werte geben Auskunft über die hydrophilen und lipophilen Eigenschaften eines Emulgators. Vgl. dazu «Hydrophil-lipophil Balance: History and recent Developments» von Paul Becher im Journal of Dispersion Science and Technology 6 (1), 81-83 (1984).

55 Geeignete ionische Tenside können sowohl org. wasserlösliche Salze, als auch wasserlösliche synthetische Verbindungen sein. Als Salze eignen sich die Alkali-, Erdalkali- oder organometallische ammoniumartigen Ammoniumsalze von höheren Fettsäuren (C₁₂-22), wie z.B. die natriumischen Na- oder K-Salze der Öl- oder Sterinsäuren, oder von natürlichen Fettsäuregemischen, die sich u.a. aus Kollagen- oder Talgöl gewinnen lassen. Ferner sind als Tenside auch die Fettsäure-Magnesiumsalze, sowie organische und nicht-organische Phosphorsäure zu erwähnen.

60 Häufiger werden jedoch sogenannte synthetische Tenside verwendet, insbesondere Fosfatate, Fettsäure, sulfonierbare Benzimidazol-Derivate oder Alkylarylsulfonate.

Die Fosfatate und -sulfonate liegen in der Regel als Alkali-, Erdalkali- oder organometallische ammoniumartige Ammoniumsalze vor und weisen im allgemeinen einen Alkylnachteil mit 0 bis 22 C-Atomen auf, wobei Alkyl auch den Alkylnachteil von Arylresten einschliesst. Beispiele hierfür sind das Na- oder Co-Salz der 18

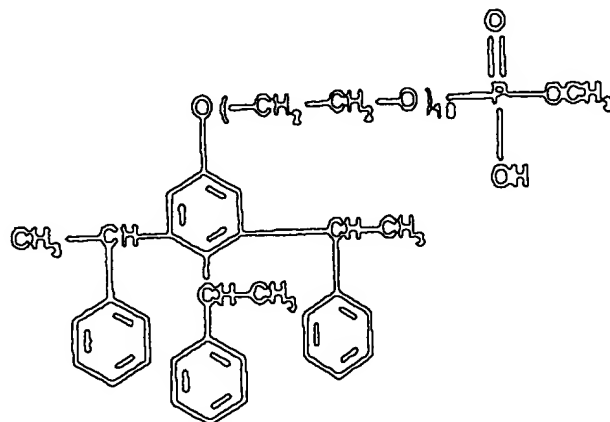
gründlichkeit, die Dodecylsulfat-Lösungen und Sulfationen von Fettsäure-Ethylmethyl-Adolat
 ein. Die enthaltenen Borendioxid-Ordnung veranlassen sind Sulfationen und einen
 Fettsäure mit dem 0 bis 22 C-Atomen. Alkylsulfate sind z.B. die N₂, O₂ oder Triäthyl-
 nitrat (TEA) der Dodecylsulfat-Lösungen, der Dodecylsulfat-Lösungen oder eines Naphthalen-
 sulfat-Formaldehyd-Kondensationsproduktes.

- 9 Als nicht-entworfene Terebinthine in einer Linie zur Welt ein Polypentenol-Lösung von einem
 oder einer geeigneten Alkoholen, geeigneten oder ungeeigneten Fettsäuren und Alkylphosphaten
 welche 9 bis 30 Glykolsäuregruppen und 9 bis 20 C-Atome im (alkoholischen) Kohlenwasserstoff und
 9 bis 10 C-Atome im Alkylrest enthalten können. Weiterhin können die nicht-entworfene Terebinthine in einer
 10 die unentworfene, 20 bis 230 Ethylenglykolsäuregruppen und 10 bis 100 Propylenglykolsäuregruppen mit
 1 bis 10 C-Atomen im Alkylrest. Die genannten Verbindungen enthalten Dodecylsulfat und Propylenglykolsäure
 mit 1 bis 5 Ethylenglykolsäuregruppen.

- 15 Als Beispiele nicht-entworfene Terebinthine sind: Nonylphenolpolyoxyethylenol, Octylphenolpolyoxyethylenol, Polypropylenpolyoxyethylenol-Adolat, Tri-
 butylphenolpolyoxyethylenol, Polyvinylpyrrolidon (PEG) und Octylphenolpolyoxyethylenol. Diese
 können auch Fettsäuren von Polyoxyethylenol-Lösungen, wie das Polyoxyethylenol-(20)-carboxyl-Mono-
 laureat (OTWEEEN-20), bzw. das Polyoxyethylenol-(20)-carboxyl-Mono-
 laureat (OTWEEEN-60), bzw. das Polyoxyethylenol-(20)-carboxyl-Triäthylol, in Betracht.

- 20 Bei den nicht-entworfene Terebinthine handelt es sich vor allem um quaternäre Ammoniumsalze, welche die
 N-Sulfationen mit einem Alkylrest mit 9 bis 22 C-Atomen enthalten und die einen Sulfat-
 cation niedrigen, geeigneten oder geeigneten Alkyl-, Borent- oder niedrigen Hydroxyalkylrest enthalten.
 Die Salze liegen vorzugsweise als Halogenide, Sulfate oder Ethylsulfate vor, z.B. das Nonylphenolpolyoxyethylenol-
 monomethansulfat oder das Borent- α -(2-ethoxyethyl)-Nonylphenolmonomethansulfat.

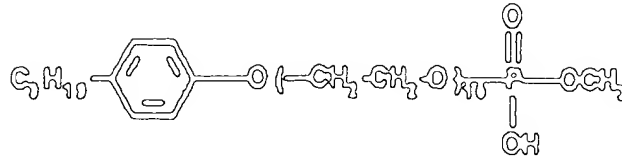
- 25 In letztem Masse bevorzugt zur Herstellung von emulgierenden, gegen die organischen Res-
 zistenten und anderen Phosphorverbindungen, wie z.B.:
 Triäthylphenolpolyoxyethylenol-10-phosphorverbindungen-TEA-Salz (das Triäthylphenol-Salz)



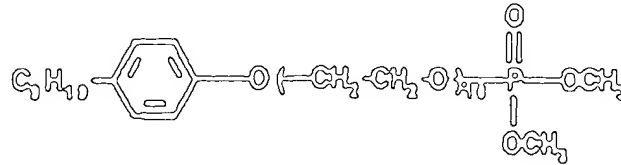
(Soprophero FL, RHÔNE-POULENC);

- 30 Diphospho 3073 (CIBA-GEIGY), bzw. das identische Sammel EA 180 (SERVO), ein Mischemulgator,
 bestehend aus je 50% der beiden Verbindungen mit den Formeln

9



10



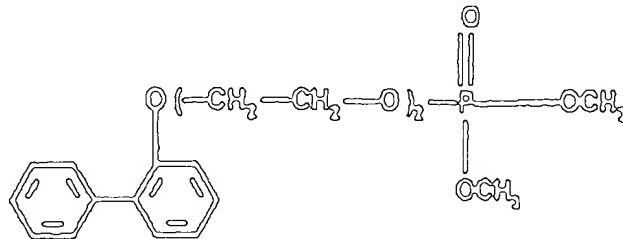
15

Diphosphat 3073 (CIBA-GEIGY), ein Methylphenyl Polystyrolphosphat-Tensid

20

Tensid 508 (CIBA-GEIGY)

25



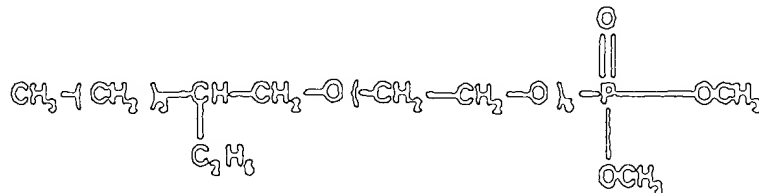
30

(Tensid 508, CIBA-GEIGY);

35

Tensid 40 (CIBA-GEIGY), ein Hydroxyphenyl-10-Hydroxyphenyl-
Butyl-mono-4-methylphosphat-Tensid (Zorostat AT, CIBA-GEIGY) bzw.

40



45

(Zorostat O AN, CIBA-GEIGY)

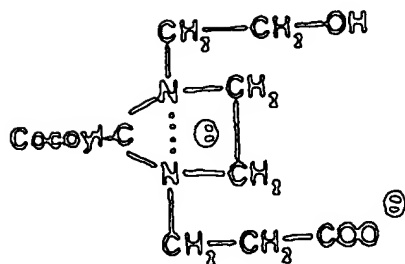
50

und andere Bezeichnungen, die angegeben, auf- und verwendet werden, wie z.B. das nach Vorstandsbeschluss hergestellte Tensid Amphiphil CA-11, werden durch die Chemische
Industrie AG, Frankfurt a.M. (im Auftrag von der Firma Chemische Forschungsanstalt Schö-
ler AG, CH-4110, Bülach) hergestellt.

55

60

65



mit Elektronen
[+]-Ladung

Amphonyl CA-AA (CHEMAG).

19. Vorwandlung finden auch sog. "Polyoxane"-Vorbindungen gemäß der CTFA-Chemikalien, wie z.B. TWEEN-20-60 von Atlas Chemical, bzw. ICI Specialty Chemical, sowie sog. "multifunctional polyoxane" darstellend, wie z.B. Glucosyl 98 (Methyl-Glucose-Saccharin) und Glucosyl 88-20 (PEG-20 Methyl-Glucose-Saccharin) von Amerchol, Edison, N.J. für die pharmazeutische Verwendung beim Menschen.

(PEG-20 Methyl Glucosaccharide) von Amersham Biochemie AG
Als Hydrogel, Bsp. zu Carboxymethyl Cellulose, pharmazeutische Lösungsmittel kann sein.

Zur Z.B.: ...

20 Zsm. z.B.:
Ester eines dihydrierten Alkohols (C_6-10) mit einer dihydrierten Carbonsäure ($C_{10}-22$), wo das Be-
propylacetat, Methylacetat, Decylacetat, Isopropylacetat und Laurylacetat; Kohlenwasser-
stoffe mit einer geraden Kohlenstoffkette ($C_{12}-22$), welche mit 8 bis 10 Methylgruppen substituiert
und 1 bis 6 Doppelbindungen enthalten können, wasserlösliche Polymethylsilane und Polyvinylsil-
25 lane als Beispiele dienen mögen. Mono-Ester aus Benzylacetat oder Propylacetat mit einer dihy-
drierten Carbonsäure (C_6-22), wo diese Propylglykolsäureester und Propylglykoladiponate;
oder Alkohole (C_6-22) mit Essigsäure, wo z.B. Methyl- oder n-Pentyl-

Entw. aus einem organischen Alkohol ($C_{18}-22$) mit Katalysator, das z.B. Ethyl- oder Propyl-
Laurylacetat, Mono-, Di- oder Triester des Glycerins mit einer organischen Carbonsäure ($Co-alk$) wie
z.B. Glyceryl-Crotonat, oder Methyl- 612 Natriumöl (Oleum natrium) mit

50 Ester aus einem Poly(2-7-polymerisierter) mit mindestens einer freien Hydroxygruppe und einer aliphatischen Carboxylgruppe (C=O), wie z.B. Aliphatische Alkohole (C=O), sowie u.a. Dodecyl, Tetradecyl, Octadecyl, 2-Methyldecanol und 2-Octyldecanol.

Estor ni mndreano chor lichen Hydangruppo, cu Poly-(2-16)phyl ad chor mndreano Er
bomulo (Ca-c), Mndreano cu oimom Poly(mingphyl ad chor mndreano Alkal (Ca-c), cu
3.8. Prmangphyl (Ca) mndreano.

33 Z.B. Polyanilin (C₆H₄NH)_n
Heterocyclische Verbindungen, wie z.B. 1-Methyl-2-Pyridon, Bismut-Terpyridin-6-ylidene
im Formel (200)



49 warin R₂ eine Ca-St-Allyl, bzw. eine Ca-St-Alkyl- oder Alkylphenylgruppe ist und R₃ Cyano-, Fluor-,
nonyl-, Geronyl-, Isoprenyl- oder Phenyl-Substituenten sind, wobei die ersten 65 monomeren dispergierbaren Kernen aus 65

Als technisches Tonband wurden vor dem Eintrag in das eigene Exportprodukt-Kontingent zwei
Furulen, bzw. Chromatographie über rotem Aluminiumoxyd auf einem festen Lösungsmittel und
2. Substrat-Einzelteil oder Mehrfachteil gefertigt.

45 z.B. Tetrahydrocannabinol, Ethylcannabinol oder Methylcannabinol gelangt.
Als Zusatzstoffe in die erfindungsgemäßen opiaten dispergierbaren Karamellen eignen sich Vitamin
und Flavonoide (wie z.B. Vitamin A, B₁, B₂, Tocopherole und deren Ester), sowie auch emp-
fehlene Konservierungsstoffe wie Parabene und Radikalfänger.
Die erfindungsgemäßen opiaten dispergierbaren Karamellen können auch als Zusatzstoffe in anderen erfindungsgemäßen Karamellen

ZUSAMMENSETZUNGSBEISPIELE von Ordnungsmitteln, speziell Organophosphorischen KONZENTRATEN, welche als Wirkstoffe des Fenchol (I) bis (XVIII) enthalten und welche, wenn sie mit Wasser, 5%-iger Glucoselösung oder physiologischer Kochsalzlösung (Pflanzensaft) verdünnt werden, osmotisch dynamisch stabile ULTRAMIKROEMULSIONEN bilden, die Mischungen mit einem hydrodynamischen Radius von 2,2 bis 3,0 nm enthalten.

[illegible]

0 bis 45 Grams eines Phosphordureorder-Tonides, wie z.B. Dighisor 3973 (CIBA-GEIGY), Tonid 5030 (CIBA-GEIGY), Zorastat AN oder AT (CIBA-GEIGY), Thovonin JU (CIBA-GEIGY), Sogrophor FL (RHÔNE-POULENC), oder auch TWEEN-20 (ICI Specialty Chemicals).

60 5 bis 80 Gew.-% Invertzucker JFC 600% (CIBA-GEIGY) und/oder TWEEN-20 (ICI Specialty Chemicals),
(*) 0,8 bis 5 Gew.-% eines oder mehrerer Wirtstoffe der Formel (I) bis (VIII),
9,5 bis 26 Gew.-% eines oder mehrerer biotensider Tensinylolater der allgemeinen Formel (IX).



worin R² eine C₂₋₃₁-Alkyl-, bzw. eine C₃₋₃₁-Alkanyl- oder Alkapolylengruppe ist und R³ Citronellyl-, Farnesyl-, Geranyl-, Isoprenyl- oder Phityl- bedeutet,
30 bis 45 Gew.-% Invadix® JFC 800% und/oder TWEEN®-20, bzw. TWEEN®-80 und/oder Glucamate® SSE-20 (AMERCHOL),

30 bis 45 Gew.-% Soprophor® FL

c) 0,5 bis 5 Gew.-% eines oder mehrerer Wirkstoffe der Formeln (I) bis (XVIII),
5 bis 25 Gew.-% Ethylalkohol oder 2-Pentanol,

0 bis 5 Gew.-% DMSO getrocknet,

bis zu 40 Gew.-% TWEEN®-20 oder TWEEN®-80 und/oder Glucamate® SSE-20,

10 bis zu 80 Gew.-% Soprophor® FL

d) 1 bis 5 Gew.-% eines oder mehrerer Wirkstoffe der Formeln (I) bis (XVIII),

10 bis 25 Gew.-% Ethylalkohol oder 2-Pentanol,

25 Gew.-% TWEEN®-20 und/oder TWEEN®-80,

0 bis 15 Gew.-% Invadix® JFC 800%,

15 bis zu 50 Gew.-% Soprophor® FL

e) 0,5 bis 4 Gew.-% des Wirkstoffes laut Formel (I),

3 bis 12 Gew.-% Ethylalkohol oder 2-Pentanol und/oder DMSO getrocknet,

16 Gew.-% Citronellyl-10-Undecanoat (C_{11:1}-Citronellyl-ester) oder Citronellyl-Laurat (C_{12:0}-Citronellyl-ester),

20 34 bis 40 Gew.-% Invadix® JFC 800%,

34 bis 40 Gew.-% Soprophor® FL

N.B.: INVADIX® JFC 800% (CIBA-GEIGY) ist ein wasserfreier tert. Octylphenylpolyoxyethylen Ether mit 9 bis 10 Oxyethylen Gruppen.

TWEEN®-20 (ICI Specialty Chemicals) ist die Handels-Bezeichnung für das Polyoxyethylen-(20)-sorbitan Monooleat, TWEEN®-80 für das Polyoxyethylen-(20)-sorbitan Monooleat. CTFA Classification als Polysorbate 20, bzw. 80, [Merck-Index 11.7569]. Glucamate® SSE-20 (AMERCHOL) ist die Handelsbezeichnung für das Polyethylenglykol-20 Methyl Glucose Sesquilester gemäß CTFA Classification.

BEISPIEL für die pharmazeutische Herstellung eines Systempräparates mit erfindungsgemässen Konzentrationen in der Form von «multiple units».

30

a) Granulierung

Metcloz® 90 SH-4000 (Shin-Etsu Chemical)	90.0 g
Avicel® PH-101	80.3 g
Erfindungsgemässes KONZENTRAT	139.4 g
Aerosil® 200	80.3 g
Σ	390.0 g

40

Granulierenformen im Schnellmischer oder im Rotationsbett unter Zusatz von 110 g Ethanol, brechen, sieben 18 bis 42 mesh, trocknen 24 h bei 40°C.

b) MSR- und RETARD-Ausrüstung im Rotationsbett mit ACOAT® AS-HG (Shin-Etsu Chemical) und Talk

45

c) Zusammensetzung fertiges Granulat/bzw. Micropellets

Kernmaterial	44%
Erfindungsgemässes KONZENTRAT	25%
MSR-Beschichtung	31%
Σ	100%

50

N.B.: MSR = Magensaft-Resistenz. Die Pellets/Granulate gemäss a) können auch ohne Befüllung unmittelbar in Kapseln abgefüllt werden, welche aus ACOAT® (HPMC-AS-M oder HPMC-AS-N) hergestellt sind, mit Aceton/Ethanol 1:1 verschlossen werden und so die Funktionen der MSR und der verzögerten Abgabe (Slow-Release, Retard) angemessen steuern.

55

Biologische Prüfungen

60

Die antitumorale Wirkung von spontan dispergierbaren Konzentrationen mit Wirkstoffen gemäss den Herstellungsbeispielen a) bis c), sowie den Ausrüstungsbeispielen a) bis e) wird anhand folgender Prüfungsergebnisse bestätigt:

65

1. In vitro-Tests mit geeigneten Tumorzell-Linien

Es wurde ein biologisches Assay-System entwickelt, das mit Mikrotitrierplatten und Verdünnungsreihen arbeitet. Angesetzt werden je 10⁴/ml Tumorzellen in Kulturmedium RPMI 1640 mit 10% Rötalem Kalbs-serum inaktiviert (GIBCO); sie werden so undicht ausgesät, dass sie während des Assays wachsen können, in nichtkonfluenten Monolayers. Die Probenzugabe erfolgt nach 6 bis 24 Stunden, mit 100 µl pro Reihe, die man in 1. Loch mit 100 µl Medium versetzt. Davon wird die Hälfte entnommen und in das folgende Loch eingebracht, wieder mit 100 µl Medium versetzt, uel. Es entsteht eine geometrische Verdünnungsreihe etc.

Die Proben werden im Plaque Assay während 3 bis 5 Tagen bei 37°C mit 3½% CO₂ inkubiert. Anschliessend färben/färbaren mit 0,1% Kristallviolett (Fluka, Buchs) in einer Lösung von 70% Methanol, 1% Formaldehyd, 29% Wasser. Die Auswertung wird am Mikroskop vorgenommen, Vergrößerung 300-fach. Man bestimmt die grösste cytotoxische Verdünnung. Die quantitative Auswertung lässt sich auch mittels Scanning und Absorptionsmessung am Spektrophotometer vornehmen.

2. Prüfung auf Zelltoxizität

2.1 Zelltoxizität der MARIGENOL®-KONZENTRATE
geprüft an Py6-Zellen (Virus infizierten 3T3 Maus-Fibroblasten)

SUBSTANZ	PRÄPARATE IM TEST	EXPOSITION 48 h in Verdünnung wirksam bis zu 1:	EXPOSITION 120 h in Verdünnung wirksam bis zu 1:
2% TAXOL-W.S.	MIKROEMULSION 1:1000 AKTIVSUBST.	160 000 8 Mio.	320 000 16 Mio.
2% TAXOL-W.S.	ME 1:500 AKTIVSUBST.	20 000 1 Mio.	320 000 16 Mio.
5% ZEAXANTHIN-d- Undecenoat	ME 1:1000 AKTIVSUBST.	40 000 800 000	160 000 3,2 Mio.
5% ZEAXANTHIN-d- Palmitat (PHYSALIEN)	ME 1:500 AKTIVSUBST.	20 000 400 000	160 000 3,2 Mio.
5% C ₁₁ -AZA- FRINYL ESTER	ME 1:500 AKTIVSUBST.	40 000 800 000	160 000 3,2 Mio.
5% VITAMIN D ₃ -10- UNDECENOAT	ME 1:500 AKTIVSUBST.	80 000 1,6 Mio.	320 000 6,4 Mio.

Verdünnungen:

Erste Zeile auf Konzentrat berechnet

Zweite Zeile auf Aktivsubstanz-Gehalt berechnet

N.B.: TAXOL- und BACCATIN-II-Reinsubstanz (isoliert aus Himalayan Yew) beigestellt von DABUR INDIA Ltd., 22, Site IV, SAHIBABAD/GHAZIABAD, U.P., INDIA. (Dr. P.S. Srinivasan). 31. Mai 1994 und 1. Juni 1995.

2.2 Versuchswiederholung auf Py6-Zellen mit den gleich wie unter 2.1 zusammengesetzten MARIENOL®-Konzentrationen aber mit verschiedenen Expositionzeiten.

5	SUBSTANZ KONZENTRAT	PRÄPARATE IM TEST	EXPOSITION 24 h in Verdünnung wirksam bis zu 1:	EXPOSITION 72 h in Verdünnung wirksam bis zu 1:
	2% TAXOL-W.S.	MIKROEMULSION 1:1000	40 000	160 000
10		AKTIVSUBST.	2 Mio.	8 Mio.
	2% TAXOL-W.S.	ME 1:500	80 000	1 280 000
		AKTIVSUBST.	4 Mio.	64 Mio.
	5% VITAMIN D ₃ -aL-RETINAT	ME 1:500	10 000	640 000
15		AKTIVSUBST.	200 000	12,8 Mio.
	5% VITAMIN D ₃ -10-UNDECENOAT	ME 1:500	40 000	160 000
		AKTIVSUBST.	800 000	3,2 Mio.
20	Verdünnungen: Erste Zeile auf Konzentrat berechnet Zweite Zeile auf Aktivsubstanz-Gehalt berechnet 22. Juni 1994			

2.3 Vergleichspräparate mit besserer Zugänglichkeit
Prüfung an Py6-Virus transformierten Mausfibroblasten

30	SUBSTANZ	PRÄPARATE IM TEST	EXPOSITION 24 h in Verdünnung wirksam bis zu 1:	EXPOSITION 72 h in Verdünnung wirksam bis zu 1:
	5% ZEAXANTHIN-dl- Undecenoat	ME 1:1000 AKTIVSUBST.	20 000 400 000	320 000 6,4 Mio.
35	5% PHYSALIEN	ME 1:500 AKTIVSUBST.	10 000 200 000	80 000 1,6 Mio.
	2% C _{11:1} - APOCAROTIN ESTER (Undecenoat)	ME 1:1000 AKTIVSUBST.		640 000 32 Mio.
40	1% C _{12:0} - APOCAROTIN ESTER (Laureat)	ME 1:100 AKTIVSUBST.		512 000 51,2 Mio.
45	1% C _{12:0} - APOCAROTIN ESTER (Stearat)	ME 1:100 AKTIVSUBST.		128 000 12,8 Mio.
	1% C _{18:1} - APOCAROTIN ESTER (Oleat)	ME 1:500 AKTIVSUBST.		160 000 16 Mio.
50	1% C _{11:1} - AZAFRINYL ESTER	ME 1:100 AKTIVSUBST.		256 000 25,6 Mio.
55	1% ISOZEAXANTHIN- dl-10-UNDECENOAT	ME 1:100 AKTIVSUBST.		256 000 25,6 Mio.
	Exposition: 72 h			

3.0 Vergleich des Einflusses der TAXOL-FORMULIERUNG auf die Bioverfügbarkeit und die spezifische Wirksamkeit

- A. Konzentrate hergestellt mit IPM als Coemulgator und mit Cremophor® EL (BASF) als Tensid (Aber kein Alkohol)
 B. Konzentrate hergestellt mit C_{11:1}- β -CITRONELLYL-ESTER (MARIGEN) und mit je 50% Invidin® JFC 800% (CIBA-GEIGY) und 50% Soprothor® FL (RHONE-POULENC) als Tensidmischung
 Wässrige MAKRO-, bzw. ULTRAMIKROEMULSIONEN im Verhältnis 1:1000, hergestellt aus den jeweiligen Konzentraten

Prüfung der Zelltoxizität mit Py6-Zellen (Polyoma-Virus transformierten 3T3-Mausfibroblasten)

PRÄPARATE KONZENTRATE mit	EXPOSITION 48 h zelltoxisch bis 1:	EXPOSITION 96 h zelltoxisch bis 1:
A 2% TAXOL-W.S.	320 000	640 000
B	640 000	1 280 000
A 2.5% VITAMIN A	40 000	40 000
B ALKOHOL (RETINOL)	1 280 000	1 280 000
A 2.5% VITAMIN A	20 000	20 000
B SÄURE (TRETINOIN)	640 000	640 000
A	-	-
B 2% LYCOPIN 7)	-	12 800 000
7) Exposition: 72 h.		

3.1 VERGLEICHSPRÜFUNGEN (FORTSETZUNG)

- A TAXOL-W.S., als spontan dispergierbares MARIGENOL®-Konzentrat formuliert, das eine wässrige ULTRAMIKRO-emulsion bildet
 B TAXOL-W.S., als herkömmliches Konzentrat formuliert, das nur eine wässrige MAKRO-emulsion bildet
 C BACCATIN-III-W.S., als spontan dispergierbares MARIGENOL®-Konzentrat formuliert, das eine wässrige ULTRAMIKRO-emulsion bildet
 D BACCATIN-III-W.S., als herkömmliches Konzentrat formuliert, das nur eine wässrige MAKRO-emulsion bildet

GEPRÜFTES KONZENTRAT	MIKRO-/MAKRO-EMULSION 1:100	EXPOSITION 24 h in Verdünnung wirksam bis zu 1:	EXPOSITION 48 h in Verdünnung wirksam bis zu 1:
mit 1%-WIRKSUBSTANZ	AKTIVSUBSTANZ A.S.		
A: TAXOL-W.S.	EM 1:100 A.S.	128 000 12,8 Mio.	512 000 51,2 Mio.
B: TAXOL-W.S.	EM 1:100 A.S.	< 4000 < 400 000	< 4000 < 400 000
C: BACCATIN-III-W.S.	EM 1:100 A.S.	128 000 12,8 Mio.	256 000 25,6 Mio.
D: BACCATIN-III-W.S.	EM 1:100 A.S.	< 4000 < 400 000	< 4000 < 400 000

- Man beachte, dass die erfindungsgetreue Konzentratbildung der herkömmlichen Formulierung weit überlegen ist in der Wirkung. So beträgt deren Bioaktivität schon in der kurzen Expositionszeit von 24 h das 30-fache und bei 48 h Exposition das über 125-fache des bislang Üblichen und Erreichbaren.
 MARIGENOL®-Konzentrate mit C_{11:1}-Citronellylester als Coemulgator und mit einer 1:1 Tensid-Mischung Invidin® JFC 800%/Soprothor® FL formuliert. Herkömmlich formulierte Konzentrate mit Isopropylmyristat als Coemulgator und mit Cremophor® EL (BASF) aufgebaut.
 In beiden Fällen gleiches anteiliges Verhältnis W.S.: Coemulgator: Tensiden angenommen.

3.2 Die analytische Nachprüfung der unterschiedlichen Formulierungen am Institut für Polymere an der E.T.H. in Zürich ergab die nachfolgenden Messdaten:

	PRÄPARAT	MIZELLGRÖSSE in nm
5	A: TAXOL-W.S.	2.2-2.3 ohne Filter
10	B: TAXOL-W.S.	5-6 60-100 starke Streuung breite Verteilung 10%-Filter
15	C: BACCATIN-III-W.S.	2.2-3.0 ohne Filter, aber 75°
20	D: BACCATIN-III-W.S.	4-12 starke Streuung breite Verteilung 10%-Filter
25	ESTER-VERBINDUNGEN:	
	Q: QUERCETIN-PENTA-UNDECENOAT	2-3
	QE: β -OESTRADIOL-OL-OLEAT	2-3
	F: APIGENIN-TRILAURAT	2-3
	L: GENISTEIN-DILAURAT	2-3

Gemessen wurde die wässrige Emulsion 1:100 der 1%-igen Konzentrate mittels dynamischer Lichtstreuung (DLS) in je 3 Winkelstellungen, mit je 10 Einzelmessungen, an einem speziell ausgerüsteten -Fiber-optic Spectrometer- des Instituts für Polymere, E.T.H., Zürich. Für die Beschreibung der Methodik und des Gerätes vgl. «Mode-selective dynamic light scattering: theory versus experimental realization». Thomas Giesler et al., Applied Optics/Vol. 34, No. 18/20 June 1995.

4.0. Analytischer Nachweis

4.1 Identifikation von TAXOL-Wirksubstanz

Kapillarzonen-Elektrophorese mit einem Gerät P/ACE 2100 von Beckman Instruments, bzw. einem BioFocus Integrator von BIO-RAD Laboratories.

Bedingungen:

Puffer pH = 7.0

50 mM Na-phosphat

100 mM Bor säure

50 mM SDS

filtriert 0.2 μ m

Zu 20 ml Puffer werden 5 ml Methanol gegeben. Kapillare: HP bubble cell FB 50 μ m Ø, 37 cm. Injektion: 20 psi*sec. Run 15 kV, Messung bei 192 nm. Der Ester peak erscheint nach gut 5 Minuten. Detektionsgrenze 0.5 ppm, sehr hohe Auflösung.

4.2 Identifikation der Konzentrat-Mizellen in der wässrigen Mikroemulsion/bzw. im gereinigten Zellplasma der Tumorzellen.

Gleiche Methodik wie 4.1.

Der charakteristische Peak erscheint nach ca. 6 Minuten.

4.3 Nachweis der Membran-Penetration an der Tumorzelle

Am Lichtmikroskop (wie auch am Elektronenmikroskop) lässt sich aufzeigen, dass wenige Stunden nach der Inkubation (Beispiel Py0-Zellen = Polyoma-Virus transformierte 3T3-Mausfibroblasten; dünn ausgelegt, mittlere Verdünnung der Wirkstoff-Konzentrate) sich ein Kranz von Vakuolen um den Zellkern herum ausbildet. Als Markersubstanz kann dem Konzentrat eine kleine Menge Carboxanthin beigegeben werden, das eine deutliche Fluoreszenz besitzt.

Der analytische Nachweis, dass diese Vakuolen die Taxol-Wirksubstanz enthalten, erfolgt ebenfalls mittels mizellarer Kapillar-Zonen-Elektrophorese «MECC», (Beckman Instruments, P/ACE System 2100 oder BioFocus von Bio-Rad).

4.4 Kontrolle des Molekulargewichts der Wirksubstanz im gereinigten Zellsaft (nach Diffusion) mittels UV-MALDI-Massenspektroskopie unter Verwendung von Sinapinsäure als Matrix (Trans-3,5-dimethoxy-4-hydroxy-Zimtsäure, $C_7H_6O_5$, Fluka 86 430).

- 5 Vgl. im übrigen: Koji Otsuka et al.: Separation of lipophile compounds by micellar electrokinetic chromatography with organic modifiers, *Electrophoresis*, 1994, 15, 1280-83 (VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim).

5.0 Verträglichkeit der MARIGENOL®-Präparate

- 10 AUSWIRKUNG auf das BLUTBILD TOXIZITÄT von MARIGENOL®-KONZENTRATEN an der BALB/c-Maus, %-Anteil der Blutzörperchen

15		Präparat	L	M	N	E	B
	G 17	10 ⁻⁷	70 ± 6	11 ± 3	13 ± 4	6 ± 4	0
		10 ⁻⁸	77 ± 6	6 ± 3	11 ± 4	5 ± 4	1 ± 1
		10 ⁻⁹	69 ± 10	7 ± 5	22 ± 8	2 ± 2	0
20	G 41	10 ⁻⁷	77 ± 6	6 ± 3	13 ± 5	3 ± 3	0
		10 ⁻⁸	78 ± 4	10 ± 2	10 ± 4	1 ± 1	1 ± 1
		10 ⁻⁹	80 ± 6	8 ± 2	10 ± 6	12 ± 1	0
	G 44	10 ⁻⁷	74 ± 17	10 ± 1	20 ± 8	1 ± 1	0
		10 ⁻⁸	74 ± 6	9 ± 4	14 ± 7	4 ± 3	0
25		10 ⁻⁹	76 ± 5	6 ± 4	16 ± 8	2 ± 1	0
	G 55	10 ⁻⁷	76 ± 4	10 ± 4	10 ± 4	2 ± 1	0
		10 ⁻⁸	69 ± 10	11 ± 3	18 ± 4	1 ± 1	0
		10 ⁻⁹	77 ± 5	6 ± 4	14 ± 2	2 ± 1	1 ± 1
30	KONTROLLEN (Phys. Puffer)		76 ± 5	8 ± 2	15 ± 4	1 ± 1	0

G 17 2%-Konzentrat mit C₆₀-iso-CHOLESTERYL-ESTER (Cholesteryl-iso-Valerat)

G 41 2%-Konzentrat mit C_{17:1}-ERGOSTERYL-ESTER (Ergosterol-10-Undecanoat)

G 44 2%-Konzentrat mit C_{18:2}-CHOLECALCIFERYL-ESTER (C_{18:2}-D₃; Vitamin-D₃-Uholat)

G 55 2%-Konzentrat mit C_{4:1}-CHOLECALCIFERYL-ESTER (C_{4:1}-D₃; Vitamin-D₃-Crotonat)

Verdünnungen:

10⁻⁷ = 0,1 ppm Konzentrat; 0,002 ppm Wirksubstanz

10⁻⁸ = 10 ppm Konzentrat; 0,200 ppm Wirksubstanz

10⁻⁹ = 1000 ppm Konzentrat; 20,000 ppm Wirksubstanz

(auf die wässrige Mikroemulsion berechnet)

Legende:

L = Lymphocyten

M = Monocyten (Makrophagen)

N = Neutrophile Granulocyten

E = Eosinophile Granulocyten

B = Basophile Granulocyten

- 50 Durchführung der Proben: Prof. Dott. Guido FORNI, Dott. Stefania VAL, Università di Torino, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Ospedale San Luigi Gonzaga, I-10 043 ORBASSANO (TO), August/September 1993.

- 55 Test mit normalen 8-wöchigen weiblichen BALB/c nAcr (H-2d)-Mäusen, geliefert von Charles River Laboratories, Calco (Italien). Während 4 Wochen täglich zweimalige Injektion i.v. von je 0,250 ml wässriger Mikroemulsion, gebildet aus den angegebenen Konzentrationen, bzw. mit physiologischem Puffer für die Kontrollen. Färbung mit May Grünwald-Giemsa.

Zeit der Behandlung: 28 Tg.

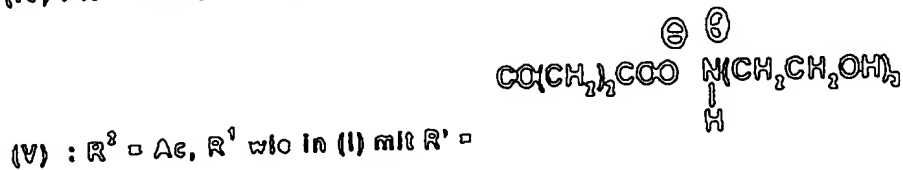
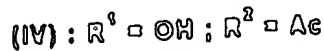
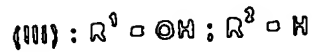
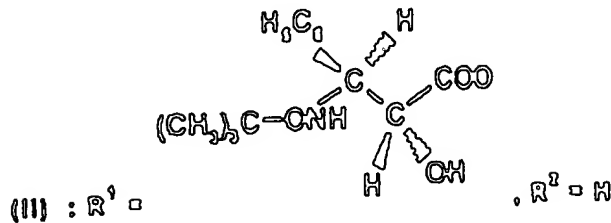
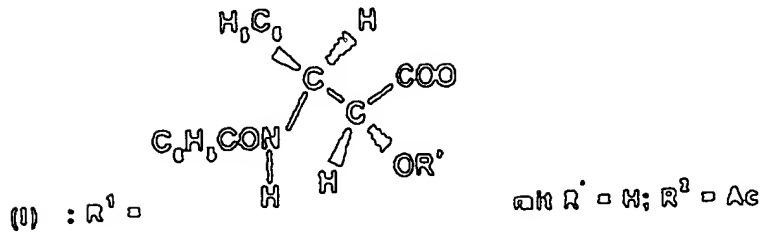
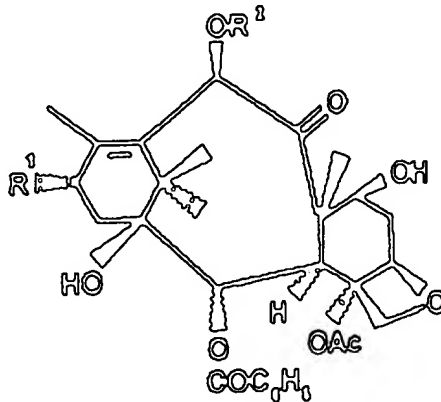
Blutanalyse: nach der letzten Injektion

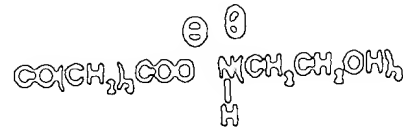
Anzahl Tiere: 13 Gruppen zu je 5 Tieren

- 60 RESULTAT: Es traten keine signifikanten Unterschiede auf zu den Kontrollen. Es konnte keine Toxizität der Konzentrate auf die Leukozyten-Population festgestellt werden. Auch die Erythrozyten-Population zeigte normale Werte. Alle Tiere waren und blieben gesund bis zum Schluss der Versuche.

Pflanzenpräparate

1. Spontan dispergiertes Konzentrat, welches mit Wasser, mit 5%-iger Glucose-Lösung oder mit Ringelblume vermischt homöodynamisch gegen Ulcerasymptome wirkt, als Misch- und durch homöodynamischen Radius von 2,2 bis 3,0 nm auszuweisen, dadurch bestimmt, dass es aus folgenden Komponenten besteht:
 0,5 bis 5 Gew.-% eines Wirkstoffes laut der Formeln (I) bis (V), bzw. einer Kombination solcher Wirkstoffe:





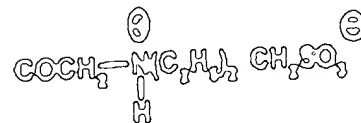
5 (VI) : R² = Ac, R¹ wie in (I) mit R' =



10 (VII) : R² = Ac, R¹ wie in (I) mit R' =



15 (VIII) : R² = Ac, R¹ wie in (I) mit R' =



20 (IX) : R² = Ac, R¹ wie in (I) mit R' =



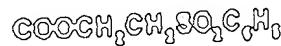
25 (X) : R² = Ac, R¹ wie in (I) mit R' =



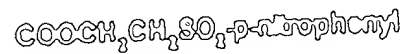
(XI) : R² = Ac, R¹ wie in (I) mit R' =



30 (XII) : R² = Ac, R¹ wie in (I) mit R' =



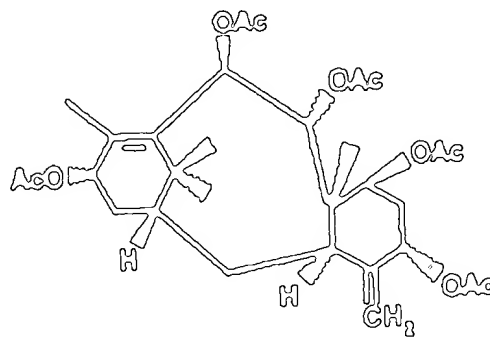
(XIII) : R² = Ac, R¹ wie in (I) mit R' =



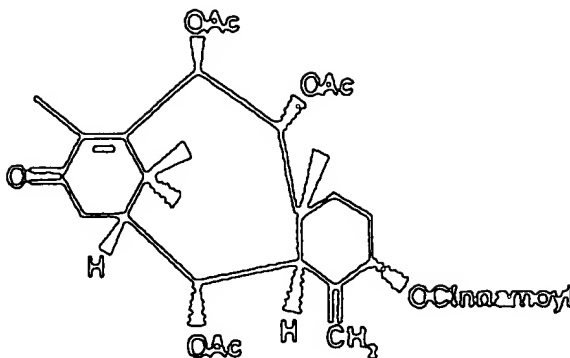
35 (XIV) : R² = Ac, R¹ wie in (I) mit R' =



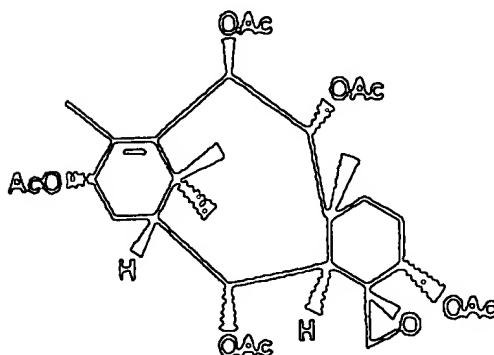
(XV) : R² = Ac, R¹ wie in (I) mit R' =



40 (XVI) :



(XVII) :



(XVIII) :

5 bis 25 Gew.-% eines als Hydrat, d.h. Gemischter anionischer, pharmazeutischer Lösungsmittel- oder Lösungsmittelgemischter.

5 bis 20 Gew.-% eines pharmazeutischen Tensids oder Tensidgemischter.

und weiterhin 0 bis 10 Gew.-% eines Vernetzungs- oder Präkursor, d.h.

0 bis 10 Gew.-% eines Disulfids, Radikalengenerators oder Perfluorverbindungen.

2. Ein pharmazeutisch vernetzbares Kombinationspräparat, das aus 20 Gew.-% des spannen dispergierbaren Konzentrates gemäß Anspruch 1 und 10 Gew.-% pharmazeutischen Trägermediums und/oder Verdünnungsmitteln besteht.

3. Spannen dispergierbares Konzentrat, bestehend aus einem oder mehreren Verbindungen der Formeln (I) bis (XVII) gemäß Anspruch 1, als Mittel zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates mit oraler und/oder intravenöser Wirkung gegen Tumore, Diabetes und Psoriasis.

4. Spannen dispergierbares Konzentrat gemäß Anspruch 1, bestehend aus folgenden konstanten Komponenten:

0,5 bis 5 Gew.-% eines oder mehrerer Wirkstoffe der Formeln (I) bis (XVII),

0,5 bis 25 Gew.-% Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat oder Kauratherol (Oleum kauri), oder eines oder mehrerer biotensider Tensidmischungen der allgemeinen Formel (XX):



worin R^2 eine C_8 - 31 -Alkyl-, eine C_8 - 31 -Alkenyl- oder eine C_8 - 31 -Alkylgruppen ist und R^3 Chloroethyl-, Formyl-, Geranyl-, Isopropyl- oder Phenyl- bedeutet.

30 bis 45 Gew.-% eines Phosphorolipid-Tensids.

30 bis 45 Gew.-% des wasserlöslichen Ions Octylphenylpolyoxyethylen Ether mit 9 bis 10 Oxyethylen Gruppen.

5. Spannen dispergierbares Konzentrat gemäß Anspruch 1, bestehend aus folgenden konstanten Komponenten:

0,5 bis 5 Gew.-% eines oder mehrerer Wirkstoffe der Formeln (I) bis (XVII),

5 bis 25 Gew.-% eines oder mehrerer biotensider Tensidmischungen der allgemeinen Formel (XX):



worin R^2 eine C_8 - 31 -Alkyl-, eine C_8 - 31 -Alkenyl- oder eine C_8 - 31 -Alkylgruppen ist und R^3 Chloroethyl-, Formyl-, Geranyl-, Isopropyl- oder Phenyl- bedeutet.

- 30 bis 45 Gew.-% des wasserfreien, mit Octylphenylpolyoxyäthylen Ethern mit 0 bis 10 Octyläthylen Gruppen und/oder Polyoxyäthylen-Sorbitan-Monoestern und/oder Polyoxyäthylen-20-Methylglucosid-Scopolamin.
- 30 bis 45 Gew.-% eines Alkylphenol-Polyoxyäthylen-Phosphat-Tenates oder des Triäthylphenol-polyoxyäthylen-18-phosphorsäureester-trioxyäthylmethyl-Tenates.
9. 6. Spontane Emulgierende Konzentrate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es folgende Komponenten umfasst:
- 0,5 bis 5 Gew.-% eines oder mehrerer Wirkstoffe der Formeln (I) bis (IVa),
- 5 bis 25 Gew.-% Ethylcellulose oder 2-Picrylnat und/oder Dimethylsulfoxyd getrocknet (DMSO),
- 10 bis 40 Gew.-% Polyoxyäthylen-Sorbitan-Monoester (Polyso 20) oder Polyoxyäthylen-Sorbitan-Monoester und/oder Polyoxyäthylen-20-Methylglucosid-Scopolamin,
- bis zu 60 Gew.-% des Triäthylphenol-polyoxyäthylen-18-phosphorsäureester-trioxyäthylmethyl-Tenates.
7. Spontane Emulgierende Konzentrate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass darin folgende Bestandteile integriert sind:
- 1 bis 5 Gew.-% eines oder mehrerer Wirkstoffe der Formeln (I) bis (IVa), 10 bis 25 Gew.-% Ethylcellulose oder 2-Picrylnat,
- 25 Gew.-% Polyoxyäthylen-Sorbitan-Monoester oder Polyoxyäthylen-Sorbitan-Monoester,
- 0 bis 18 Gew.-% des wasserfreien, mit Octylphenylpolyoxyäthylen Ethern mit 0 bis 10 Octyläthylen Gruppen,
- 20 bis zu 50 Gew.-% des Triäthylphenol-polyoxyäthylen-18-phosphorsäureester-trioxyäthylmethyl-Tenates.
8. Spontane Emulgierende Konzentrate gemäß Anspruch 1, bestehend aus den folgenden Bestandteilen von Komponenten:
- 0,5 bis 4 Gew.-% des Wirkstoffes laut Formel (I),
- 3 bis 12 Gew.-% Ethylcellulose oder 2-Picrylnat und/oder Dimethylsulfoxyd getrocknet (DMSO),
- 25 18 Gew.-% Citronensäure-10-Untereinheit oder Citronensäure-Monohydrat,
- 34 bis 49 Gew.-% des wasserfreien, mit Octylphenylpolyoxyäthylen Ethern mit 0 bis 10 Octyläthylen Gruppen.
- 34 bis 49 Gew.-% des Triäthylphenol-polyoxyäthylen-18-phosphorsäureester-trioxyäthylmethyl-Tenates.
9. Therapeutisches Systempräparat, das bis zu 20 Gew.-% aus einem spontan emulgierenden Konzentrat gemäß einem der Ansprüche 1 oder 4 bis 8, sowie zu mindestens 10 Gew.-% aus pharmazeutisch-trägenden Hilfsstoffen, Zusatzstoffen, oder einem Lösungsmittel hergestellt ist, und das in Orale-Form, Injektionsform als Mikroemulsion, Granulat, Dragee, Suppositorien, Ampullen oder als Kapseln vorliegt.
10. Die Verwendung des spontan emulgierenden Konzentrates gemäß Anspruch 1 und daraus aufbereiteter wässriger Emulsionen oder Mischungen zur Herstellung eines pharmazeutischen Systempräparates mit erhöhter und gut verträglicher Wirksamkeit gegen Tumore, Ekzeme und Psoriasis.